

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-518620
(P2001-518620A)

(43) 公表日 平成13年10月16日 (2001. 10. 16)

(51) IntCl.⁷

識別記号

F I

テマコード* (参考)

G 0 1 N 27/327
27/30
33/483

G 0 1 N 27/30
33/483
27/30

B 2 G 0 4 5
F
3 5 3 B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁)

(21) 出願番号 特願2000-514133(P2000-514133)
(86) (22) 出願日 平成10年9月30日 (1998. 9. 30)
(85) 翻訳文提出日 平成12年3月30日 (2000. 3. 30)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 2 0 5 7 5
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 1 7 1 1 5
(87) 国際公開日 平成11年4月8日 (1999. 4. 8)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 6 0 , 4 8 8
(32) 優先日 平成9年9月30日 (1997. 9. 30)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 アミラ メディカル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 95066
スコツパレー スコツパレードライ
ブ 4742
(72) 発明者 ジョエル エス ダグラス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94022 ロス アルトス ヒルズ ラ ロ
マ ドライヴ 25285
(72) 発明者 ジェフリー エヌ ロエ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94583 サン ラモン ヴェラクルツ ド
ライヴ 3212
(74) 代理人 弁理士 杉村 暁秀 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 電気化学的試験デバイス、検体の存在または濃度を測定する方法および電気化学的試験デバイスの製造方法

(57) 【要約】

水性液体試料中の検体の存在または濃度を測定するための電気化学的試験デバイスを提供する。この電気化学的試験デバイスは、アモルファス半導体からなる作用極および対向極を備えている。この作用極は、検体と反応して液体試料中の検体の濃度に相関させ得る電位差の測定可能な変化をもたらす試薬によって被覆されている。この試験デバイスは、必要に応じて、アモルファス半導体材料からなる参照極を備えており、参照極上に参照材料が設けられている。

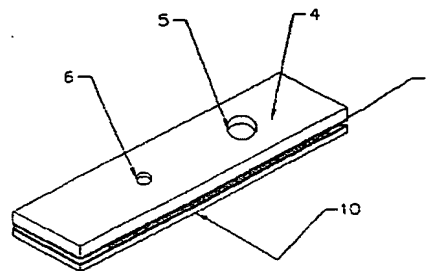


FIGURE 7

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水性液体試料中の検体の存在または濃度を測定するための電気化学的試験デバイスであって、

(a) 第一のスキン、第二のスキンおよびこれらの間のマトリックスを備えている非導電性の膜；

(b) 前記非導電性の膜の第一のスキンに対して付加されたアモルファス半導体材料からなる作用極であって、第一の電極領域、第一のリードおよび第一の接点パッドを備える作用極；

(c) 前記非導電性の膜の第二のスキンに対して付加されたアモルファス半導体材料からなる対向極であって、第二の電極領域、第二のリードおよび第二の接点パッドを備える作用極；

(d) 前記検体と反応して液体試料中の前記検体の濃度に相関可能で測定可能な電位変化を生じさせる試薬であって、前記作用極と前記対向極との間の膜マトリックス中に吸収されている試薬を備えている、電気化学的試験デバイス。

【請求項2】 前記デバイスが更に前記非導電性の膜の第二のスキンへと付加されたアモルファス半導体材料からなる参照極を備えており、前記参照極が、第三の電極領域、第三のリードおよび第三の接点パッドを備えており、ここで前記第三の電極領域の少なくとも一部が参照材料によって被覆されている、請求項1記載の電気化学的試験デバイス。

【請求項3】 前記参照材料が銀／塩化銀である、請求項2記載の電気化学的試験デバイス。

【請求項4】 前記非導電性の膜の材料が、ポリスルホン、ポリエーテルスルホンまたはナイロンから選択されており、各側上の密な多孔質のスキンと、スキン表面の間の比較的に等方性のマトリックスによって被覆されている、請求項1記載の電気化学的試験デバイス。

【請求項5】 前記アモルファス半導体材料がアモルファス酸化珪素である、請求項1記載の電気化学的試験デバイス。

【請求項6】 前記試薬がグルコースオキシダーゼと酸化還元媒体とを含有する

、請求項1記載の電気化学的試験デバイス。

【請求項7】 水性液体試料中の検体の存在または濃度を測定する方法であって

、
(a) 電気化学的試験デバイスを与え、電気化学的試験デバイスは、(i) 二重のスキンが設けられた非導電性の膜；(ii) 前記非導電性の膜の第一のスキンの表面に付加されたアモルファス半導体材料からなる作用極であって、第一の電極領域、第一のリードおよび第一の接点パッドを備える作用極；(iii) 前記非導電性の第二のスキンの表面に付加されたアモルファス半導体材料からなる対向極であって、第二の電極領域、第二のリードおよび第二の接点パッドを備える対向極；および(iv) 前記検体と反応して液体試料中の前記検体の濃度に相関可能で測定可能な電位変化を生じさせる試薬であって、この試薬が前記作用極と対向極と間の膜中に吸収されている試薬を備え；

(b) 前記電気化学的試験デバイスを計測デバイス中へと挿入し；

(c) 前記作用極の前記第一の電極領域へと水性液体の試料を適用し；

(d) 前記計測デバイスを読み取って前記液体試料中の前記検体の存在または濃度を測定する方法。

【請求項8】 前記電気化学的試験デバイスが更に、前記非導電性の膜の第二の表面へと付加されたアモルファス半導体材料を含む参照極を備えており、前記参照極が、第三の電極領域、第三のリードおよび第三の接点パッドを備えており、ここで前記第三の電極領域の少なくとも一部が参照材料によって被覆されている、請求項7記載の方法。

【請求項9】 前記非導電性の膜の材料が、ポリスルホン、ポリエーテルスルホンまたはナイロンから選択されており、各側上の密な多孔質のスキンと、各スキン表面の間の比較的に等方性のマトリックスによって被覆されている、請求項7記載の方法。

【請求項10】 前記試薬が酵素および酸化還元媒体を含有する、請求項7記載の方法。

【請求項11】 水性液体試料中の検体の存在または濃度を測定するのに適した電気化学的試験デバイスを製造する方法であって、

(a) 二重のスキンが設けられた非導電性の膜を与え ;

(b) アモルファス半導体材料を前記第一のスキンの表面上へと堆積させることで導体層を生成させ、この導体層が、第一の電極領域を有する第一の電極、第一のリードおよび第一の接点パッドを備える作用極を形成し ;

(c) アモルファス半導体材料を前記第二のスキンの表面へと堆積させて導体層を生成させ、この導体層が、第二の電極領域を有する第二の電極、第二のリードおよび第二の接点パッドを備える対向極を形成し ;

(d) 試薬を適用して前記作用極の前記第一の電極領域を通して前記膜へと吸収させ、前記試薬は、前記水性液体試料中の検体と反応して、液体試料中の検体の濃度と相関させ得る電位の測定可能な変化を生じさせる能力を有している

各工程を含む方法。

【請求項 1 2】 前記工程 (c) が、更に前記第二のスキン表面上に参照極を形成することを含み、参照極は第三の電極領域を含む第三の電極、第三のリードおよび第三の接点パッドを備えている、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 3】 前記非導電性の膜の材料が、ポリスルホン、ポリエーテルスルホンまたはナイロンから選択されており、各側上の密な多孔質のスキンと、各スキン表面の間の比較的に等方性のマトリックスによって被覆されている、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 4】 前記試薬がグルコースオキシダーゼおよび酸化還元媒体を含有する、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 5】 前記方法が連続的である、請求項 1 2 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、水性液体試料および体液、例えば全血または間質液中の化学および生化学成分（検体）の存在または濃度を測定するのに適した電気化学的試験デバイスに関するものである。更に、本発明は、この試験デバイスを使用し、検体の存在または濃度を測定する方法、およびこの試験デバイスを作製する方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

医学研究によって、糖尿病から生ずる重大な合併症、例えば視力喪失および腎機能不全の発生が、血液中のグルコース濃度を注意深く制御することによって著しく減少させ得ることが示されてきた。この結果、何百万人もの糖尿病患者が、患者の血液中のグルコース濃度を毎日監視するためにグルコース試験デバイスを使用している。更に、広範な他の血液試験デバイスが、血液のような水性液体試料中の他の検体、例えばアルコールやコレステロールの濃度または存在を測定するために使用されている。

【0003】

こうした血液試験デバイスでは、典型的には、液体試料中の検体を試験するために、ドライケミストリー試薬系か、あるいは電気化学的試験方法のいずれかを採用している。最近では、電気化学的試験装置が、寸法が小さく、使用し易いので、ますます一般的になってきた。こうした電気化学的試験装置においては、典型的には、水性試料中の検体の濃度に相関する電気信号を生ずるような電気化学を利用している。

【0004】

多数の電気化学試験装置と、これに関連する方法とが、本分野において知られている。例えば、バーチ他の欧州特許公開第0255291 B1によると、特に生物学的、例えば臨床的な起源を有する少量の液体試料について、微細化学的な試験を行う目的で、この目的に限定されるわけではないが、電気化学的測定を

行うための方法および装置を記載している。

ヒル他の欧州特許公開番号第0351891 B1は、印刷によって電気化学的センサーを製造する方法を教示している。このセンサーは、溶解した基質の混合物中の所定の溶解した基質、最も特定のには体液中のグルコースを検出、測定または監視するために使用される。

チェニー二世他の米国特許第5,391,250号では、経皮的にグルコースを測定するのに使用するための薄膜電気化学的センサーを製造する方法を教示している。このセンサーの作製は、絶縁材料からなる薄膜ベース層を剛性の基板上に載せることからなる。センサー用の導体部材は、コンタクトマスクフォトリソグラフィおよび薄膜被覆層を用いてベース層上に形成される。

ディーボルド他の米国特許第5,437,999号では、生物学的用途に適した薄膜電気化学的デバイスを作製する方法を教示しており、これはフォトリソグラフィを用いて電極領域を輪郭形成している。上記した各特許明細書の開示の全体を参照し、本明細書に包含する。

電子部品を製造するための材料およびプロセスについての優れた参考文献は、チャールズ・A・ハーバーの「Handbook of Materials and Processes for Electronics(エレクトロニクス用の材料と方法とのハンドブック)」1984年(議会図書館カード番号76-95803)である。これは、厚膜、薄膜およびフォトレジストプロセスについてプロセスの詳細な情報を提供している。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、既存の電気化学的試験装置は、末端使用者または製造者の観点からは特定の限界があった。例えば、幾つかの電気化学的試験装置は、製造が困難であり、あるいはコストがかかる。この結果、こうしたデバイスは、例えば糖尿病患者が毎日使用するのには高価すぎる。他の電気化学的試験装置は、非常に低い濃度で特定の検体を検出し、あるいは検体の濃度の信頼できる測定値を与えるには、十分に精密ではない。更に、多くの電気化学的デバイスは、一日中規則的な間隔で彼らの血液を試験することが必要な者が持ち運ぶのには大き過ぎる。従って、電気化学的試験デバイスを改善する必要がある。

【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】

本発明では、フィルム製造技術と複数の膜とが適用されたアモルファス半導体を利用し、複数の膜は各々の平坦な表面上にスキンを備えており、これによって水性液体試料中の検体の存在または濃度を測定するのに適した電気化学的試験デバイスを提供する。フィルム製造技術と二重スキン膜とが適用されたアモルファス半導体材料を利用することによって、良好に輪郭付けられた再生産可能な電極領域を備えた均一な電気化学的試験デバイスを経済的に製造できる。

【 0 0 0 7 】

特に、本発明の試験デバイスは非常に均一な表面積を有しているので、この電気化学試験の変動が減少する。この点において、電極の表面積と、試薬を適用する際の精度とが、正確な試験をもたらす上で臨界的であることを発見した。試験ごとにもしも表面積が一定でないと、そのときには試験デバイスの各々を個々に較正することによって、正確な読み取り値を確保しなければならない。本発明の試験デバイスによって、非常に少量の水性液体試料について高度に正確な電気化学的な検体の測定が可能となり、各試験デバイスごとに個々に較正する必要がない。本発明は、試験デバイスの正確な再生産をもたらすために、制御された堆積技術、例えばスパッタリングまたは蒸着法と、滑らかなスキン膜とを使用し、連続的に生産したときにデバイス間で一定の寸法と表面形態とを有する電極を生成させる。また、これらのデバイスは容易に生産できる。なぜなら、コストが低く、アモルファス半導体材料が柔軟な性質を有しており、これによって現在採用されている工程および反復印刷法に対して、連続的なロール処理によって生産が容易になるからである。デバイスを製作するために、例えば連続的なロールコーティング法、連続的なロールスパッタリング法のような連続的な処理方法を採用し、コンタクトマスクを利用した連続的装置を採用できることによって、前記工程と反復プロセスとに比べて高い容積生産能力と著しいコスト低減とがもたらされる。更に、本発明に従って構成し、使用する導体電極のアモルファス特性によって、従来の試験デバイスにおいて見られる問題点が除かれる。従来の試験デバイスでは、性質が結晶性であるかあるいは貴金属である通常の導体と半導体材料と

を利用しており、この結果、生産、配布および使用の際にクラック発生を防止するために剛性で平坦な基体を必要とする。本発明の膜は、指示試薬用の担体であり、電極を生成させるための表面をもたらす。この膜は、試薬が内部に担持または含浸されているマトリックスを備えておよびり、かつ二つの外部スキン表面を備えており、スキン表面の上に電極が配置されている。このスキン表面は、電極を保持するのに適した滑らかなスキンであってよく、水性液体試料が通過するような多孔質体であってよく、あるいは血液試料中の赤血球のような、水性液体試料からの選択された成分をスクリーニングあるいはブロックするように寸法を決定された孔を有して良い。

【 0 0 0 8 】

ドライ電気化学的試験デバイスは、二つの主要な装置に分かれる。第一の装置では、二つの電極、即ち作用極と対向極とを利用する。第二の装置では、三つの電極、即ち作用極、対向極および参照極を利用する。参照極と参照材料とを利用することによって、試験に対して固定された参照値がもたらされる。本発明の試験デバイスは二電極装置に対して良好に適合しており、しかし、スパッタリングの間にコンタクトマスクを利用して、二つの電極を有する表面を生成させることができる。

【 0 0 0 9 】

このように、本発明の一つの態様においては、水性液体試料中の検体の存在または濃度を測定するための電気化学的試験デバイスを提供し、この電気化学的試験デバイスは、

(a) 非導電性の表面

(b) 二重スキン膜の前記非導電性の表面へと付加されたアモルファス半導体材料からなる作用極であって、第一の電極領域、第一のリードおよび第一の接点パッドを備える作用極；

(c) 二重スキン膜の反対側の非導電性の表面に付加されたアモルファス半導体材料からなる対向極であって、第二の電極領域、第二のリードおよび第二の接点パッドを備える対向極；および

(d) 前記検体と反応して液体試料中の前記検体の濃度に相関可能で測定可能な

電位変化を生じさせる試薬であって、前記二つの電極の表面の間の膜マトリックス中に吸収されている試薬；

を備えている。

【 0 0 1 0 】

本発明の他の実施形態においては、本試験デバイスは、更に参照極を備えており、参照極は非導電性の表面に付加されたアモルファス半導体材料からなり、前記参照極は電極領域、リード、および接点パッドを備えており、ここで電極領域の少なくとも一部が参照極材料によって被覆されている。好ましくは、参照材料は銀／塩化銀層、水銀／塩化水銀層または白金／水素材料である。この電極は、対向極か、あるいは独立した第三の電極のいずれかであってよい。

【 0 0 1 1 】

本発明の好適な実施形態においては、試験デバイスは二つのスキン面を有する血液分離膜を更に備えている。この血液分離膜によって、全血試料を、分析の前に硬度に着色した液体部分および比較的に透明な液体部分へと分離する。この血液分離膜によって、赤血球を有効にブロックまたは濾過でき、実質的に透明な液体が、膜マトリックス中に吸収されている試験試薬へと通過することを可能とする。この結果、電極に接触する試料の透明な液体部分中で検体が測定され、これによって赤血球を反応から実質的に分離し、血液中に存在する細胞からの干渉を最小限とできる。本実施形態では、試験部位が乾燥するのを防止し、これによって小さい試料寸法、例えば1－5マイクロリットルの範囲の試料寸法用に設計された試験デバイスの性能を改善できるという利点もある。

【 0 0 1 2 】

好ましくは、本膜は、ポリスルフォン、ポリエーテルスルフォンまたはナイロンから選択し、各側上の密な多孔質のスキンと、各スキン面の間の比較的に等方性のマトリックスと共にによって被覆されている。

【 0 0 1 3 】

このスキン孔径は、比較的に密な約0.1－0.5ミクロンの寸法であり、等方性のマトリックスの孔径は0.5ミクロン以上である。こうした密な孔径によって均一な表面形態がもたらされ、この上にアモルファス半導体電極を本発明に

従って形成する。膜の表面形態が良好であることによって、アモルファス半導体電極に対して一層一定の表面がもたらされる。これによって、試験結果の精度と性能の一定性が向上する。

【 0 0 1 4 】

好ましくは、本発明で使用するアモルファス半導体材料は、アモルファス半導体酸化珪素である。一層好ましくは、アモルファス半導体酸化珪素には、リチウム、カリウム、または導電性を上昇させるような同様の導電性イオンがドーピングされている。リチウムによるドーピングが特に好ましい。しかし、アモルファス炭素、金、銀、または試薬系の電気化学に対して干渉しない他の導体材料も好適である。アモルファス半導体材料は、スパッタリング、蒸発、気相堆積または他の薄膜堆積技術を含む種々の技術を利用して適用することができ、これによって膜の表面上に導体層を生成させる。このアモルファス半導体材料の表面テクスチャ（粒度）は、好ましくは13マイクロインチまたは0.33ミクロン以下である。しかし、一層粗いテクスチャも、所望の試験デバイスの精度に応じて使用できる。

【 0 0 1 5 】

電気化学的試験装置中で使用する試薬は、典型的には、試験すべき検体および所望の検出限界に基づいて選択する。この試薬は、好ましくは、酵素と酸化還元媒体とを含む。検出または測定すべき検体がグルコースである場合には、酵素は好ましくはグルコースオキシダーゼであり、酸化還元媒体はフェロシアン酸カリウムである。

【 0 0 1 6 】

本発明の電気化学的試験デバイスを使用して、水性液体試料中の検体の存在または濃度を測定する。このように、本方法の態様の一つにおいては、本発明によって、水性液体試料中の検体の存在または濃度を測定する方法を提供し、この方法は、

(a) 電気化学的試験デバイスを与え、電気化学的試験デバイスは、(i) 二重スキン膜；(i i) 前記膜の表面に付加されたアモルファス半導体材料からなる作用極であって、第一の電極領域、第一のリードおよび第一の接点パッド領域を

備える作用極；(i i i) 前記非導電性の表面に付加されたアモルファス半導体材料からなる対向極であって、第二の電極領域、第二のリードおよび第二の接点パッドを備える対向極；および(i v) 前記検体と反応して液体試料中の前記検体の濃度に相関可能で測定可能な電位変化を生じさせる試薬であって、前記二つの電極の表面の間の膜マトリックス中に吸収されている試薬を備えており；

(b) 前記電気化学的試験デバイスを計測デバイス中へと挿入し；

(c) 前記作用極の前記膜領域へと水性液体の試料を適用し；

(d) 前記計測デバイスを読み取って前記液体試料中の前記検体の存在または濃度を測定することを含む。

【 0 0 1 7 】

他の実施形態においては、本方法で利用する本試験デバイスは、更に、対向極の膜の表面へと付加されたアモルファス半導体材料からなる参照極を備えており、この参照極は、第三の電極領域、第三のリードおよび第三の接点パッドを備えており、ここで第三の電極領域の少なくとも一部が参照材料によって被覆されている。

【 0 0 1 8 】

好ましくは、本参照材料は、銀／塩化銀層、水銀／塩化水銀層または白金／水素材料である。銀／塩化銀が、特に好適な参照材料である。対向極の導電経路と参照極との分離は、マスクを使用して同じ表面上に異なる形状を生成させることによって達成する。

【 0 0 1 9 】

好ましくは、本膜は、ポリスルホン、ポリエーテルスルホンまたはナイロンから選択し、各側上の密な多孔質のスキンと、各スキン面の間の比較的に等方性のマトリックスによって被覆されている。

このスキン孔径は、比較的に密な約0.1 - 0.5ミクロンの寸法であり、等方性のマトリックスの孔径は0.5ミクロン以上である。こうした密な孔径によって均一な表面形態がもたらされ、この上にアモルファス半導体電極を本発明に従って形成する。膜の表面形態が良好であることによって、アモルファス半導体電極に対して一層一定の表面がもたらされる。これによって、試験結果の精度と

性能の一定性が向上する。

【 0 0 2 0 】

上で議論したように、本発明ではアモルファス半導体材料と薄膜製造技術とを利用し、電気化学的試験デバイスをもたらす。薄膜技術を利用して、本発明によるアモルファス半導体材料の導体層と電極とを生成させることができる。従って、本発明の方法の態様の一つにおいては、水性液体試料中の検体の存在または濃度を測定するのに適した電気化学的試験デバイスの製造方法を提供し、この方法は、

(a) 第一の表面および反対側の第二の表面を有するスキンを設けられた膜を与え；

(b) アモルファス半導体材料を前記第一の表面上へと堆積させることで導体層を生成させ；

(c) 前記反対側の第二の表面上にアモルファス半導体材料を堆積させて導体層を生成させ；

(d) 試薬を膜へと適用し、試薬を前記二つの表面間の膜マトリックス中に吸収させ、前記試薬は、前記水性液体試料中の検体と反応して、液体試料中の検体の濃度と相関させ得る電位の測定可能な変化を生じさせる能力を有している各ステップを含む。

【 0 0 2 1 】

他の実施形態においては、本プロセスのステップ (c) は、更に参照極を生成させることを含んでおり、参照極は、第三の電極領域を備える第三の電極、第三のリードおよび第三の接点パッドを備えている。これは、マスクを使用して二つの異なる電極を生成させ、ステップ (e) において塩化銀の表面を生成させることによって達成される。

【 0 0 2 2 】

好適な実施形態においては、上記のステップ (a) は、

(f) 正確な孔径分布を有する二重スキン膜を与えるステップを含んでいる。

他の好適な実施形態においては、上記のステップ (d) は、

(h) 反対側の膜表面上にマスクを配置し、膜表面へとアモルファス導体表面を

スパッタリングすることで、独立した複数の電極を生成させ；

(i) 前記第二の露出した導体表面領域が、(i) 第二の電極領域を備える第二の電極、第二のリードおよび第二の接点パッドを備える対向極、および必要に応じて(i i) 第三の電極領域を備える第三の電極、第三のリードおよび第三の接点パッドを備える参照極を含んでいる。

【 0 0 2 3 】

他の好適な実施形態においては、上記ステップ(d) は、更に、

(o) 反対側の表面上に第二のマスクを配置することによって、反対側の電極領域をマスクし、第三の参照極領域を露出させ；

(p) 参照材料を第三の電極領域へと適用し；

(q) マスクを除去する、各ステップを含む。

【 0 0 2 4 】

好ましくは、本発明の試験デバイスを製造するために採用する本プロセスは、連続的なプロセスである。試験デバイスを製作するために、例えば連続的なロールコーティング法、連続的なロールスパッタリング法のような連続的な処理方法を採用し、コンタクトマスクを利用した連続的装置を採用できることによって、現在採用されている工程と反復印刷プロセスとに比べて高い容積生産能力と著しいコスト低減とがもたらされる。

【 0 0 2 5 】

【 発 明 の 実 施 の 形 態 】

本発明では、アモルファス半導体材料と二重スキん膜とを利用し、水性液体試料中の検体の存在または濃度を測定するのに適した電気化学的試験デバイスを得る。アモルファス半導体と二重のスキんが設けられた膜とを使用することによって、良好に輪郭付けられた再生産可能な電極領域を有する均一な電気化学的試験デバイスを経済的に生産できる。これらの領域は非常に均一な表面形態を有しており、これによって電気化学的試験の変動を低減できる。この表面形態は、電極の表面積に直接に関連している。適用した試薬の量および濃度も精密な試験を行うためには重要である。もし表面積がデバイスごとに一定しなければ、そのときには製造した個々のデバイスを個々に較正することによって、計測器において正

確な読み取り値を確保しなければならない。本発明の試験デバイスによって、非常に少量の液体試料について、高度に精密な電気化学的な検体測定を行うことが可能となるのは、スパッタリング、気相堆積、グロー放電法または蒸発法のような制御された堆積方法を使用して試験デバイスを正確に再生産できることと、表面形態を生じさせる二重スキン膜の非常に均一な表面とによる。また、これらのデバイスは容易に生産できる。なぜなら、アモルファス半導体材料はコストが低く、柔軟性があるからであり、この柔軟性によって、連続的な処理製造方法において容積生産の使用が可能となる。

【 0 0 2 6 】

スパッタリング、気相堆積、グロー放電法または蒸発のような薄膜技術が、アモルファス半導体材料の層または被膜を形成する上で好ましい。これらの方法によって、数ミクロンの厚さまでの被膜を生産でき、全表面にわたって均一に被膜を適用できる。所望であれば、厚膜技術によって、0.005インチ以下の範囲内で一層厚い層を生産できる。双方の方法によって均一な表面を生産できるけれども、薄膜の表面形態はその下にある基板の表面粗さに依存しており、一方厚膜技術であれば、その厚い構造によって、デバイスの最終的な表面形態を変更できる。

【 0 0 2 7 】

本発明の電気化学的試験デバイスでは、少なくとも2種類の電極を採用する。第一の種類の電極は「作用極または指示極」と呼ばれており、第二の種類の電極は「対向または対面極」と呼ばれている。これらの電極によって、検体が電極を横断して適用されたときに、電極間の電位変化を正確に測定することが可能となり、検体と反応性の試薬は、スキン上に形成された電極間の膜マトリックスへと結合される。必要に応じて、本試験デバイスは参照極を備えていてよい。この参照極によって、固定された基準点に対する電位差の正確な測定が可能となる。あらゆる適切な参照極を使用でき、銀／塩化銀、水銀／塩化水銀および白金／水素参照極が挙げられる。好ましくは、参照極は銀／塩化銀参照極であり、作用極はこの参照極に対して+1から-1ボルトで変動する電位差を有している。本発明において使用するのに好適な参照極は、R. S. C. コボルドの「Transducers for Bi

omedical Measurements: Principles and Applications(生物医学的測定用のトランスデューサ;原理と応用)」第343-349頁、ジョン・ウイリー・アンド・サン社(ニューヨーク)に更に記載されている。

【0028】

本発明の試験デバイス中の電極は、二重スキン膜を使用して製造される。膜の両側上に密な多孔質スキンを生成できる限りは、あらゆる好適な誘電体材料を膜マトリックス用の材料として使用できる。例えば、ポリスルホン、ポリエーテルスルホンまたはナイロンであり、各側の上の密な多孔質スキンと各スキン表面の間の比較的に等方性のマトリックスとが、各スキン表面の間に成形されている。このスキンの孔径は比較的に密であり、約0.1-0.5ミクロンの寸法であり、等方性のマトリックスの孔径は0.5ミクロン以上である。こうした重合性の材料は本分野において良く知られており、商業的に入手可能である。本発明の好適な実施形態において採用した膜は、ポールゲルマンサイエンス社から入手した「Supor 200」である。

【0029】

次いで、半導体製造技術を使用して電極を膜の上に作製する。典型的には、導電層を最初に膜上に堆積させ、あるいは膜へと適用する。この導電層はアモルファス酸化珪素、アモルファス炭素、金または銀等のようなアモルファス半導体材料からなる。アモルファス金属は、スパッタリングの間に、スパッタリング用チャンバ内で少量のヘリウムガスを逃がすことを許容することによって形成できる。こうした材料は本分野において良く知られている。例えば、適切なアモルファス半導体膜の生成が、オブシンスキイの米国特許第4,226,898号に記載されており、この開示の全体を参照して本明細書中に包含する。

【0030】

好ましくは、本発明において採用されるアモルファス半導体材料は、リチウム、カリウムまたは導電性を上昇させるような同様の導電性イオンによってドーピングされている。オブシンスキイの米国特許第3,983,076号および4,178,415号には、アモルファス半導体材料の導電性を上昇させるためにこれへと種々の化合物を添加するための適切な方法が記載されている。これらの特

許の開示の全体を参照し、本明細書に包含する。

【 0 0 3 1 】

本アモルファス半導体材料は、好ましくは非導電性の膜のスキン上に堆積されており、約 0.005 インチ以下の厚さ、一層好ましくは約 1 - 約 5 ミクロンの範囲内の厚さを有する導電層を生成している。本アモルファス半導体材料は、膜へと、スパッタリング、気相堆積、グロー放電堆積、蒸発等のような、本分野で認識されたあらゆる技術を用いて適用し、導電層を生成させることができる。あるいは、電着、厚膜積層、ロールトランスファー等の他の堆積技術を採用できる。薄膜は、スパッタリング、蒸発、気相堆積、グロー放電法や他の薄膜堆積法によって最も良く作製できる一方、厚膜は、電着、厚膜積層、ロールトランスファー等のような厚膜堆積技術を使用して最も良く形成できる。チャールズ A. ハーバーの「Handbook of Materials and Processes for Electronics (エレクトロニクス用の材料と方法とのハンドブック) 1984 年 (議会図書館カード番号 76-95803) では、第 11 章に種々の薄膜形成方法が議論されており、第 12 章には種々の厚膜形成方法が記載されている。

【 0 0 3 2 】

好ましくは、アモルファス半導体材料を、気相堆積またはスパッタリング技術を用いて堆積させる。特に好適な実施形態においては、アモルファス半導体材料は、アモルファス半導体材料とドーピング材料との同時堆積によって生成させ、ドーピング材料は例えば同時蒸着や同時スパッタリング法によって生成させる。同時スパッタリング法は、例えば「ULVAC バキューム システム」社から入手可能なような通常の直流または交流スパッタリング装置において実現できる。このプロセスにおいては、カソードまたはターゲットは、標準的なアルミニウムバックングプレートへと結合され、堆積されるべき半導体材料からなる。また、ドーピング材料片をカソードまたはターゲットへと連結する。アモルファス半導体材料とドーピング材料とをその上に堆積させるべき基板は、ターゲットから 3 と 1/3 インチ径のカソードに対して約 3.5 cm 離れた保持部材によって支持されており、あるいはターゲットを連続的に通過している。

【 0 0 3 3 】

最初にスパッタリング機を約 6×10^{-4} Torr より幾分か低い真空圧へと排气し、真空の背圧をもたらす。アルゴンをこの機械中へと供給し、「Pirani」真空ゲージにおける読み取り値で測定したときに約 5×10^{-4} Torr の稼働圧力をもたらし、機械内部において約 7×10^{-4} Torr の実際の真空圧力を得る。最初に、カソードまたはターゲットとドーピング材料との表面を、基板に隣接する機械のシャッターに対して 30 分間スパッタリングすることによって洗浄する。この後に、シャッターを開き、ターゲットとターゲット上のドーピング材料片との半導体材料を、非導電性の被膜または基板上へと同時にスパッタリングする。カソードまたはターゲットと基板の保持部材とを共に水冷することによって、これらの温度がスパッタリング操作の間低くなるようにし、例えば約 50℃ とする。機械の交流電力は、径 3.5 インチのカソードまたはターゲットに対して利用するときには、約 13.56 メガヘルツの周波数と、約 1000 ボルトの順方向電力と、約 50 - 70 ワットとを有して良い。

【 0 0 3 4 】

この堆積速度は、スパッタリングされる材料に依存しており、堆積時間は、所望厚さの堆積物が得られるように変更する。ドーピング材料を内部に含有する同時堆積されたアモルファス半導体材料膜の厚さは、アモルファス半導体膜を適用すべき用途に応じて、数百オングストロームから約 5 ミクロン (5μ) まで変化してよい。このアモルファス半導体材料は膜の上に堆積する。

【 0 0 3 5 】

アモルファス半導体材料中に均一に含有されているドーピング材料の量は、一般的には、カソードまたはターゲットの半導体材料へと適用されるドーピング材料片の面積によって決定される。従って、アモルファス半導体材料へと添加される調製材料の望ましい百分率比は、都合の良いように制御できる。一般的に本明細書に記載した同時堆積を利用することによって、ドーピング材料は、半導体材料中にほぼ均一に含有され、本発明の有利な特性をもたらす。

【 0 0 3 6 】

好ましくは、アモルファス半導体材料を、本分野で認識されている連続的なプロセスを用いて膜へと連続的に適用する。こうした連続的なプロセスは、例えば

、ロックスタッドの米国特許第3, 983, 076号、およびオブシンスキイの米国特許第3, 271, 591号および第4, 178, 415号に記載されており、これらの開示の全体を参照して本明細書に包含する。本発明の試験デバイスを製作するために連続的なプロセス、例えば連続的なロールコーティング、連続的なロールスパッタリングを利用した連続的なプロセスを利用できることによって、現在使用されている工程および反復プロセスに比べて、高い容積製造能力と著しいコストの削減が可能となる。こうした連続的なプロセス用に適した機械は、日本の「U l v a c V a c c u m S y s t e m」社が製造している。

必要に応じて参照極を使用する場合には、この第三の電極は、存在するときには、スキン底部上に形成された前記二つの電極を分離するコンタクトマスクを用いて構成する。このコンタクトマスクによって、開放領域中にのみスパッタリング材料を適用することが可能となり、被覆された領域上に被膜が生じないようにできる。次いで、この参照極を、適切な参照材料を適用することによって参照極へと変換する。適切な参照材料としては、銀／塩化銀、水銀／塩化水銀および白金／水素材料が挙げられる。こうした材料は、参照極の第三の電極領域へと、上記したあらゆる薄膜堆積方法を用いて適用できる。

【 0 0 3 7 】

特に好適な参照材料は銀／塩化銀である。デバイスごとに一定した結果が得られるようにするために、銀／塩化銀層が、製造した各デバイス中で実質的に同じ表面積を被覆するよう、銀／塩化銀層を適用しなければならない。好ましくは、これは、上記したコンタクトマスクを使用して、電極を形成した後に電極の領域を精密に露出させることで達成される。次いで、銀の薄層を、好ましくはスパッタリングまたは他の一定の膜適用方法によって、この露出した領域上に堆積させる。好ましくは、銀層は約0. 001インチ以下の厚さを有しており、最も好ましくは約1ミクロンから5ミクロンの厚さを有している。あるいは、銀層を参照極の電極領域へと、パッド印刷、インクジェット法、トランスファーロール印刷または同様の技術を使用して適用出来る。次いで、この銀層を三塩化鉄溶液と接触させ、銀の表面を塩化銀へと変換させ、これによって銀／塩化銀層を生成させる。

【 0 0 3 8 】

次いで、本電気化学的試験デバイスを、適切な試薬を膜へと適用することによって完成させる。この試薬は、試料適用領域下で膜マトリックス中へと吸収される。種々の検体の存在または濃度を測定するのに適した試薬は、本分野において良く知られており、本明細書において下に更に詳細に説明する。

(電極を作製するための好適なプロセス)

【 0 0 3 9 】

上記したように、本発明の電気化学的試験デバイス用の電極は、アモルファス半導体材料と二つの面を有するスキン付きの膜を用いて調製される。好ましくは、こうした電極は連続的な方法で形成する。本発明で使用するのに適した電極を作製するための好適なプロセスは、図 1 - 図 9 に図示する。

図 1、2、3 に示すように、膜 1 はスキン 12 と 13 とを備えており、膜は、表面 2、4 をもたらしめているアモルファス半導体材料によって被覆されており、これは約 0.005 インチ以下の厚さ、好ましくは 1 - 5 ミクロンの範囲内の厚さを有する電極である。

【 0 0 4 0 】

図 4 は、頂部非導電性層 4 の斜視図であり、これは接着剤 7 によって被覆した。非導電性層 4 は、この層中にパンチされた穴 5、6 を有している。穴 5 は試料適用穴であり、製造の間に指示試薬の適用を可能とする。穴 6 は、測定デバイスが膜の導電性の表面と接触することを可能とする。

図 5 は、膜の斜視図を示し、膜は、膜の反対側に設けられている導電性層 2 および 4 と参照被膜 14 (図示せず) とを備えている。

図 6 は、底部の非導電性層 10 の斜視図を示しており、非導電性層 10 は接着剤 8 によって被覆した。非導電性層 10 は、この層中にパンチされた穴 9、11 を備えている。穴 9 は試料排出穴であり、このストリップを製造するときに、指示試薬を適用する間、膜中での空気の排出を可能とする。穴 11 は、測定デバイスが膜の導電性の表面に接触するのを可能とする。

図 7 は、完成したデバイスの斜視図であり、膜 1 が頂部および底部の非導電性層 4 と 10 との間に挟まれており、頂部排出穴 5 と頂部接触穴とを備えている状

態を示す。

【 0 0 4 1 】

膜の底面図である図 8 の断面図に示すように、対向極 3 と参照極 1 5 とを参照被膜 1 4 と共に示す。このパターンは、スキン上へのスパッタリングによって、コンタクトマスクを用いて電極をパターニングして形成されている。

図 9 に示すように、膜 1 はフレーム 2 0 上に載せることができ、個別の製造を可能としている。

【 0 0 4 2 】

(試 薬)

種々の型の分析または電気化学的感知試薬を電極に適用できる。機能的な電気化学的試験デバイスを製造するためには、試薬の化学物質は、試験すべき検体と所望の検出限界とに基づいて選択しなければならない。

好ましくは、試薬を膜の上に堆積させることによって、センサーごとに均一な量を適用する。この試薬は、あらゆる通常の手順、例えば「I V E K」ポンプを用いた層 4 中の穴 5 を通したノズルコーティングや、一定で均一な容量の試薬を運ぶ能力を有するオンデマンド装置上への他の滴下手段を用いて、適用できる。

【 0 0 4 3 】

この試薬は作用極を通して適用するが、しかしある場合には他の電極を通して適用することもできる。この試薬を膜の内部へと吸収させた後に、典型的には試薬を乾燥する。続いて、試験デバイスを使用するときに、血液のような水性液体の試験試料によって試薬を再水和し、複数の電極の間に電位差を印加し、電極からの電流値を計測器によって採取できる。膜マトリックスは、試薬の担体として、および電極のスペーサーとして作用する。膜の厚さの均一性が優れていることと、膜の内部のマトリックスが等方性を有していることによって、デバイスの製造コストを削減することが可能となる。

【 0 0 4 4 】

本発明での使用に適した例示の試薬調合物を下に示す。この試薬は、水性液体試料中のグルコースの存在または濃度を測定するために使用できる。好ましくは、この試薬の調合物を、対向極 3、作用極 2 および参照極 1 5 を備えている電気

化学的センサーと共に使用する。

【 0 0 4 5 】

【 表 1 】

試薬の調合

材料	量／濃度
2-（N-モルホリノ）エタンスルホン酸 （MES緩衝液）	100ミリモル （mM）
T r i t o n X-100	0.08重量%
ポリビニルアルコール（PVA）mol、重量、 10K88%加水分解	1.00重量%
イミダゾールオスミウム媒体、還元、米国特許第5 ，437，999号に規定されているもの	6.2mM
グルコースオキシダーゼ	6000単位／ml

【 0 0 4 6 】

上記した試薬調合物は、次の手順を用いて調製できる。

（a）1.952グラムのMES緩衝液を85mlのナノグレード水へと添加する。この混合物を、成分が溶解するまで攪拌する。この溶液のpHを、NaOHによって5.5へと調節する。次いで、この溶液の容量を、最終的な緩衝溶液として100mlにする。

（b）0.08グラムの「T r i t o n X-100」と1グラムのPVAとを、これらの成分のすべてを保持できるビーカー（例えば200mlのビーカー）に収容する。前記緩衝液を添加して、溶液の全重量を100グラムにする。この混合物を加熱して沸騰させ、攪拌してPVAを溶解させる。

（c）4.0mgの還元されたオスミウム媒体を、上記ステップ（a）からの1mlの溶液へと添加する。

（d）この混合物を静置して室温へと冷却する。

（e）6000単位のグルコースオキシダーゼを添加し、この混合物を、酵素が溶解するまで混合する。

【 0 0 4 7 】

上記試薬調合物を使用して、水性液体試料中のグルコースの存在または濃度を

測定できる。本分野における当業者には明らかであるように、他の試薬調合物を使用して、異なる検体を測定できる。こうした試薬調合物は本分野において良く知られている。典型的には、こうした試薬調合物は、所望の検体と特異的に反応して測定可能な電気化学的信号を生成させるように設計されている。

【 0 0 4 8 】

特定理論には限定されるものではないが、上記した例示の試薬調合物中では、酵素と酸化還元媒体との関与によって、グルコースが嫌氣的に酸化または還元される。こうした系は、ときには電流測定バイオセンサーと呼ばれている。電流測定とは、作用極へと一定の電圧を印加したときの電流値の測定を示す。こうした系においては、流れる電流は質量輸送によって制限を受ける。従って、この電流はバルクのグルコース濃度に比例する。検体、酵素および媒体の粒子が反応に参加し、ここで媒体は還元されるか（少なくとも一個の電子を受け取るか）、あるいは酸化される（少なくとも一個の電子を与える）。このグルコース反応は、グルコースオキシダーゼが酸化され、媒体が還元されたときに終了する。次いで、この媒体を作用極の表面において、電位差を印加することによって酸化する。この系の電流値における変化は、酸化還元媒体の酸化形／還元形の比率の変化から生ずる。この電流値の変化は、試験試料中のグルコースの検出または測定に直接的に相関している。

【 0 0 4 9 】

本発明で使用する調合物中では、種々の酵素を使用できる。ここで採用した特定の酵素は、検出または測定すべき検体に応じて変化するであろう。好適な酵素としては、グルコースオキシダーゼ、グルコースデヒドロゲナーゼ、コレステロールエステラーゼおよびアルコールオキシダーゼが挙げられる。採用する酵素の量は、一般的には、1リットルの試薬調合物当たり、酵素約50万ー約300万単位の範囲内であろう。

【 0 0 5 0 】

また、この試薬調合物は、典型的には酸化還元媒体を含有する。この酸化還元媒体は、一般的には、採用する酵素と適合するように選択されるし、酸化還元媒体と酵素との組み合わせは本分野において良く知られている。適切な酸化還元酵

媒体としては、例えば、フェリシアン酸カリウム、および1, 1φ-ジメチルフェロセンのようなフェロセン誘導体が挙げられる。本試薬調合物で採用する酸化還元媒体の量は、典型的には、約0. 15 Mから約0. 7 Mの範囲内である。本発明で使用するのに適した他の媒体としては、メチレンブルー、p-ベンゾキノン、チオニン (thionine)、2, 6-ジクロロインドフェノール、ガロシアニン、インドフェノール、ポリピオロゲン、オスミウム ビス (2, 2φ-ビピリジン) ジヒドロクロリドおよびリボフラビン-5φ-フォスフェートエステルが挙げられる。必要に応じて、これらの媒体を、本分野において良く知られた手順を用いて重合体のようなマトリックス中に化学的に結合でき、あるいは補足できる。

本発明で使用するのに適した酵素／媒体の組み合わせの例は、次のようであるが、これらには限定されない。

【0051】

【表2】

検体	酵素	媒体
グルコース	グルコースデヒドロゲナーゼ	フェリシアニド
グルコース	グルコースオキシダーゼ	テトラシアノキノジメタン
コレステロール	コレステロールエステラーゼ	フェリシアニド
アルコール	アルコールオキシダーゼ	フェニレンジアミン

【0052】

好適な試薬化学物質では、媒体としてフェリシアン酸カリウムを使用する。

電極上の試薬層は、好ましくは、酵素および酸化還元媒体に加えて、更に緩衝剤、安定剤、分散剤、増粘剤または表面活性剤を含有している。これらの材料は、典型的には、試薬と検体との反応を最適化するような量で使用する。下で言及するこれらの化合物の濃度範囲は、試薬調合物が電極表面上で乾燥する前の試薬調合物に対するものである。

【0053】

好ましくは緩衝剤を試薬調合物において使用し、酵素が機能するのに十分なp

Hをもたらす。使用する緩衝剤は、酸化還元媒体の還元形よりも高い酸化電位を有していなければならない。本発明で使用する好適な緩衝剤は、約0.1M-約0.5Mの濃度範囲を有する塩酸緩衝液である。他の好適な緩衝剤としては、BES、BICINE、CAPS、EPPS、HEPES、MES、MOPS、PIPES、TAPS、TESおよびTRICINE緩衝剤（集合的に「グッド」バッファーとして知られている緩衝剤）、クエン酸塩、TRIS緩衝液等がある。「グッド」およびTRIS緩衝剤は、シグマアルドリッチインコーポレーテッド（米国ミズーリ州セントルイス）から商業的に入手可能である。

【0054】

また、本試薬調合物中で安定剤も採用し、酵素を安定化させることができる。使用する酵素がグルコースオキシダーゼである場合には、好適な安定剤は、濃度範囲が約0.01-4.0重量%のグルタミン酸カリウムである。他の好適な安定剤としては、コハク酸塩、アスパルテート、ブルーデキストラン等が挙げられる。

更に、本試薬調合物中で分散剤を使用し、酸化還元媒体の分散を向上させ、酸化還元媒体の再結晶を阻止することができる。好適な分散剤としては、微結晶セルロース、デキストラン、キチン等が挙げられる。典型的には、分散剤は、約1.0-約4.5重量%の範囲の量で試薬調合物中で使用する。好適な分散剤としては、「AVICEL RC-591」（FMC社から入手可能な微結晶セルロース）および「NATROSOL-250M」（アクアロン社から入手可能な微結晶ヒドロキシエチルセルロース）が挙げられるが、これらには限定されない。

【0055】

また、試薬調合物において増粘剤を採用し、試薬を電極表面に保持することができる。好適な増粘剤としては、水溶性重合体、例えばポリビニルピロリドンが挙げられる。

更に、試薬調合物へと表面活性剤を添加し、電極表面を迅速かつ完全に濡らすのを促進できる。好ましくは、試薬調合物は、約0.01-0.3重量%の範囲内の量で非イオン性表面活性剤を含有する。好適な表面活性剤は「TRITON X-100」であり、シグマアルドリッチインコーポレーテッドから入手可

能である。

【 0 0 5 6 】

(電気化学的試験デバイスの使用)

本発明の電気化学的試験デバイスの使用を説明するために、次のグルコースアッセイを記載する。しかし、適切な試薬を選択することによって、他の検体もこれらの手順を用いて測定できることが理解される。

本電気化学的試験デバイスの電極を、上記したようにして作製し、膜を 1. 0 μ L の上記した試薬調合物によって被覆し、乾燥した。

【 0 0 5 7 】

次いで、試験手順を開始する前に、この電気化学的試験デバイスを計測器中に挿入する。試験デバイスの接点とインターフェースする接点を有するあらゆる好適な計測器デバイスを採用できる。こうした計測器デバイスは本分野において良く知られている。この計測器は、一般的には測定回路を備えており、電流測定のアлゴリズムを採用するのに適しており、これによって検体濃度が得られ、可視的に表示される。好適な電源および計測器の例は、例えばパークス他の米国特許第 4, 9 6 3, 8 1 4 号、4, 9 9 9, 6 3 2 号および 4, 9 9 9 5 8 2 号、ホワイト他の米国特許第 5, 2 4 3, 5 1 6 号、およびヒル他の欧州特許出願番号 8 9 1 1 6 7 9 7. 5 号に記載されている。これらの特許の開示の全体を参照し、本明細書に包含する。

【 0 0 5 8 】

次いで、少量の血液または他の水性液体の試料を試験デバイスへと適用する。試料を適用した後、約 1 0 秒から約 3 0 秒後に電流を測定する。作用極と対向極との間の電流を計測器によって読み取り、必要に応じて、参照極がある場合には、参照極と比較する。次いで、計測器を電流測定のアлゴリズムに適用し、この測定値を検体濃度へと変換する。この検体濃度を、計測器上に可視的に表示する。

【 0 0 5 9 】

前述の記載から、当業者であれば、本発明の電気化学的試験デバイス、プロセスおよび方法に、種々の変更および変化をもたらし得る。こうしたすべての変形

は、添付した請求の範囲内に入る限りは本発明中に含むことを意図している。

本発明で有用な他の材料および方法は、同時係属の国際特許出願番号W O 9 7 / 4 8 9 7 9 に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【図1】膜の平面図を示し、上側面とアモルファス半導体による被膜とを示す。

【図2】膜の側面図を示し、スキンとアモルファス半導体による被膜とを示す。

【図3】膜の平面図を示し、底面とアモルファス半導体による被膜とを示す。

【図4】非導電性の頂部層の斜視図を示す。

【図5】導電性層を備えた二重スキン膜の斜視図を示す。

【図6】非導電性層の底部の斜視図を示す。

【図7】組み立てられたデバイスの斜視図を示す。

【図8】完成した参照極および対向極を示す。

【図9】スパッタ用フレーム中の膜の配置の斜視図を示す。

【 図 1 】

FIGURE 1

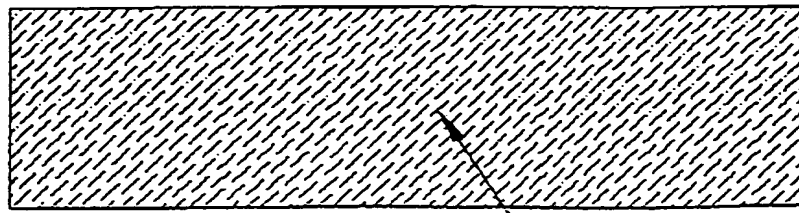


FIGURE 2

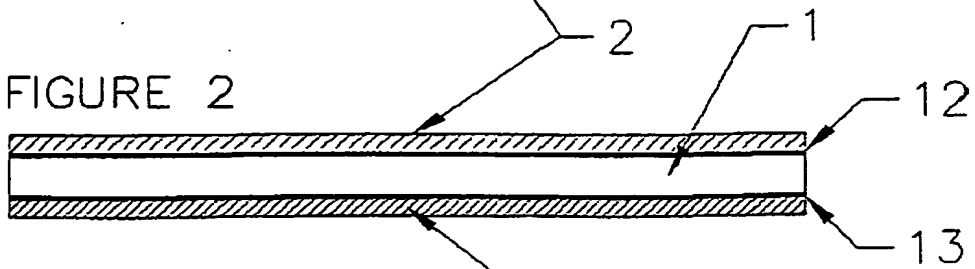
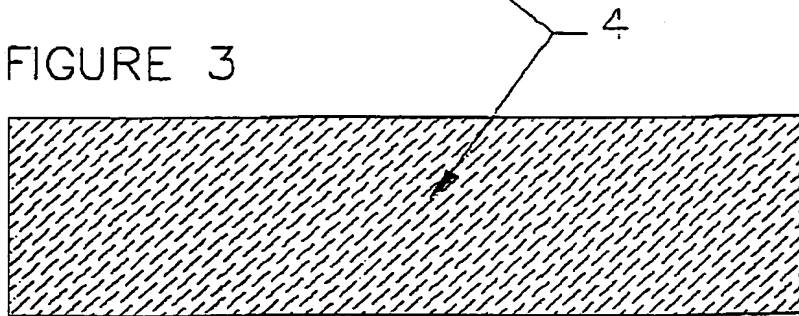


FIGURE 3



【図2】

FIGURE 1

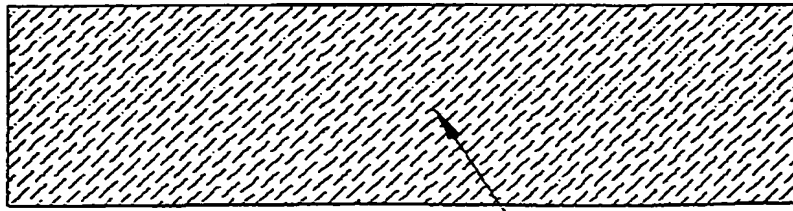


FIGURE 2

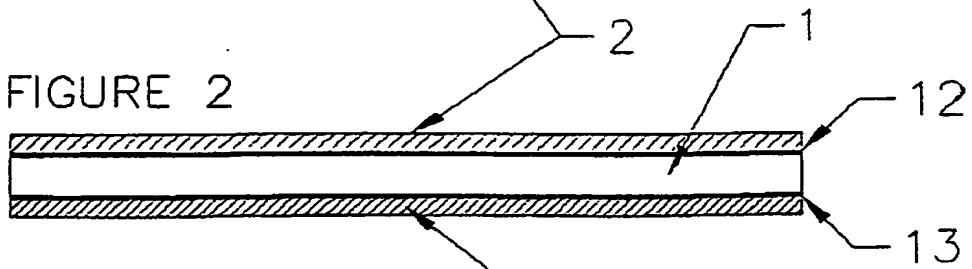
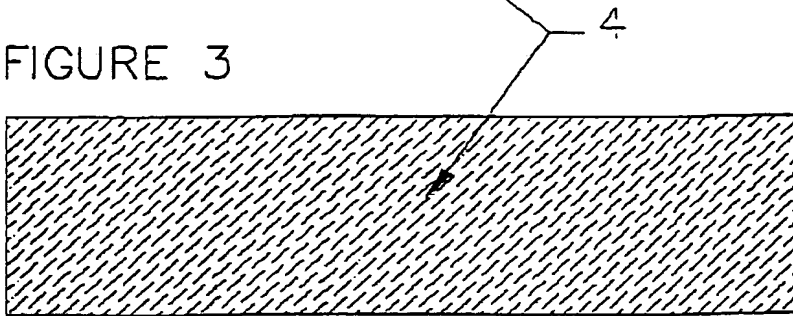


FIGURE 3



【 図 3 】

FIGURE 1

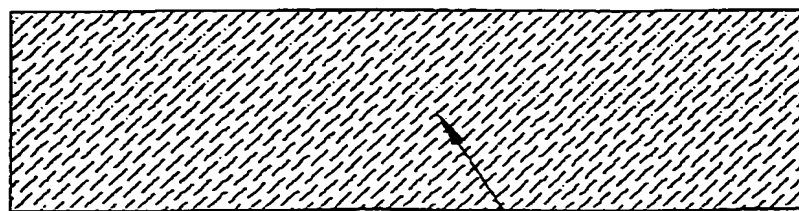


FIGURE 2

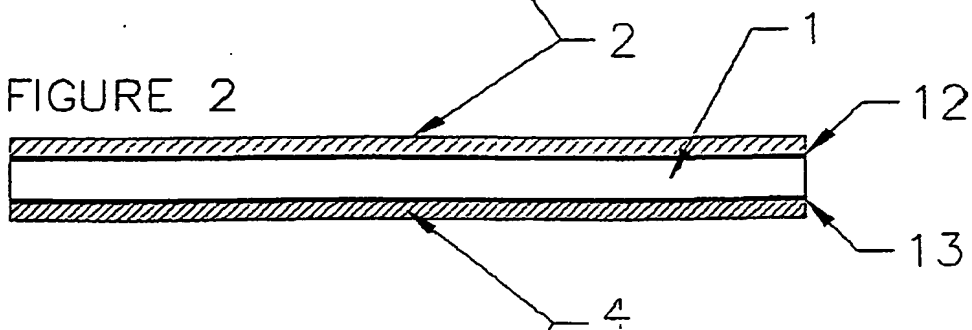
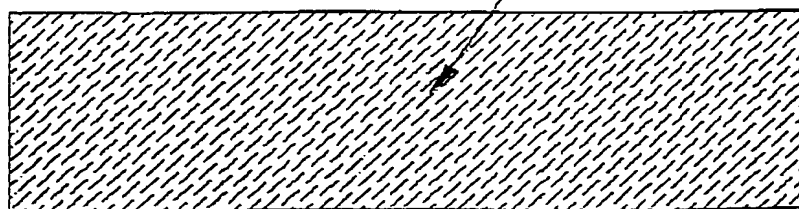


FIGURE 3



【 図 4 】

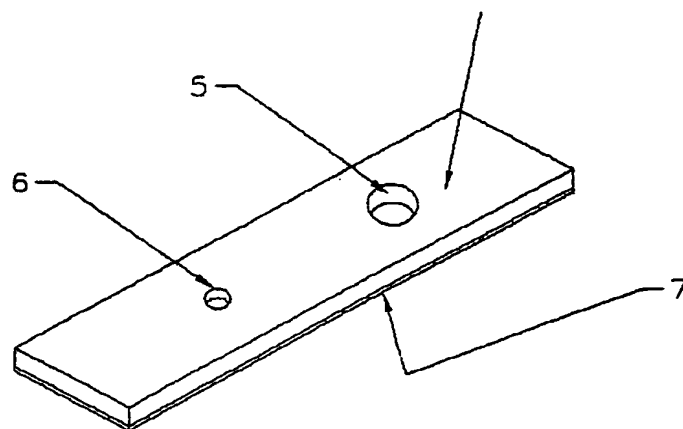


FIGURE 4

【 図 5 】

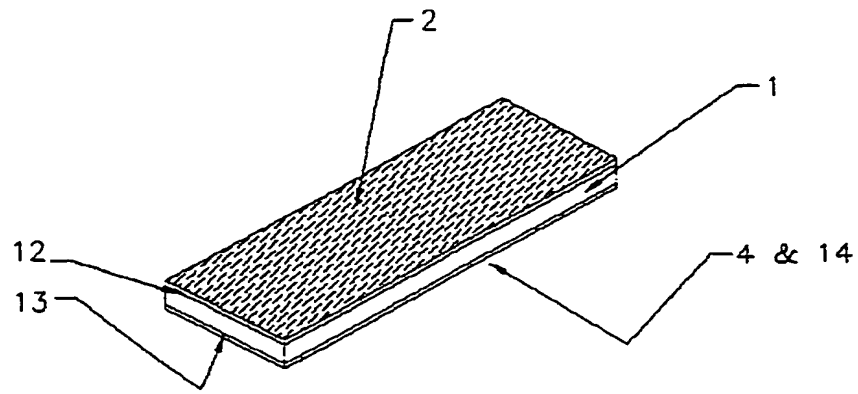


FIGURE 5

【 図 6 】

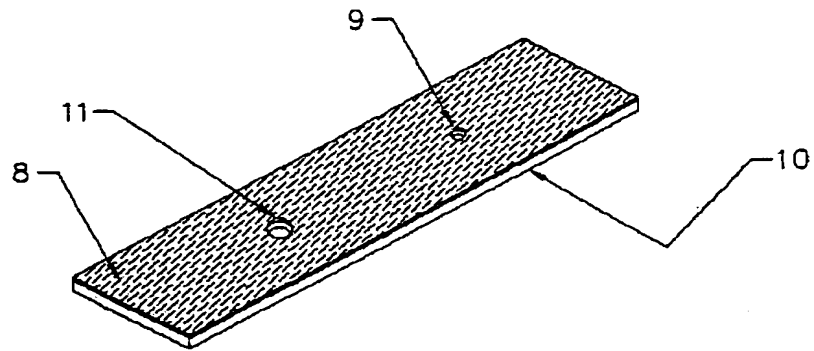


FIGURE 6

【 図 7 】

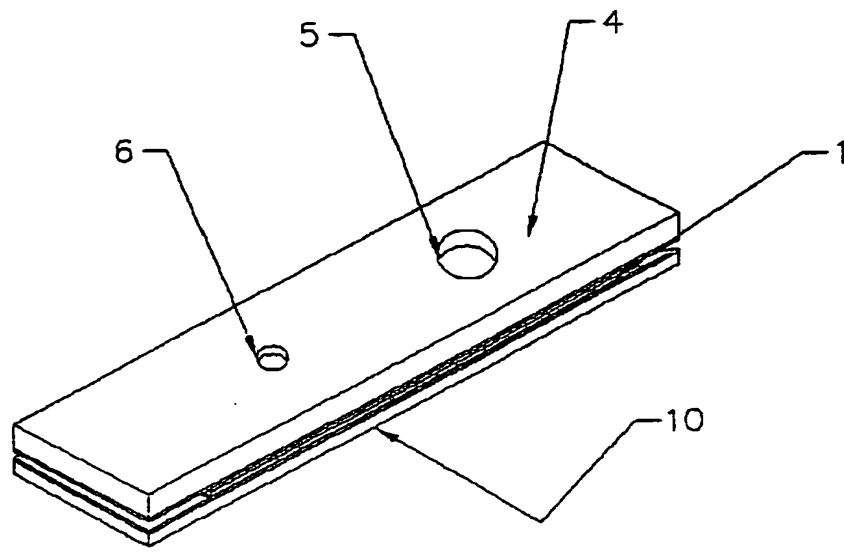


FIGURE 7.

【 図 8 】

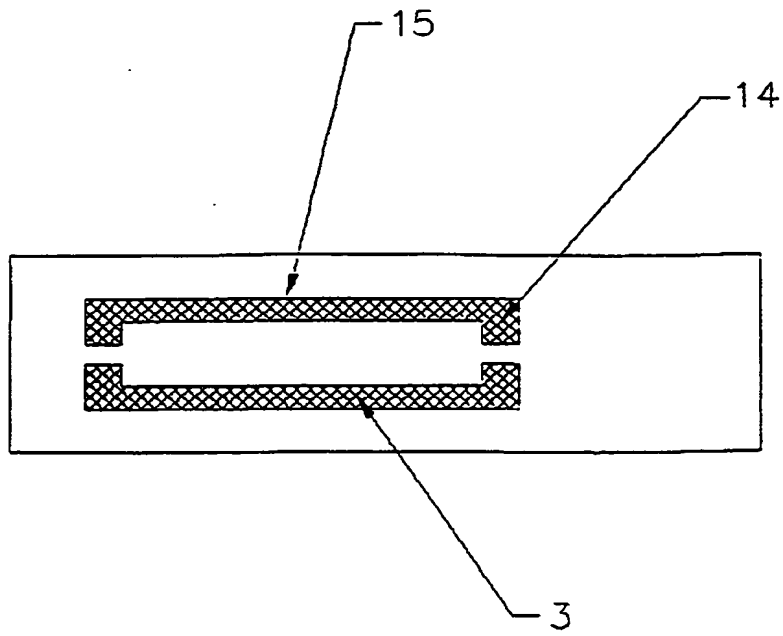


FIGURE 8

【 図 9 】

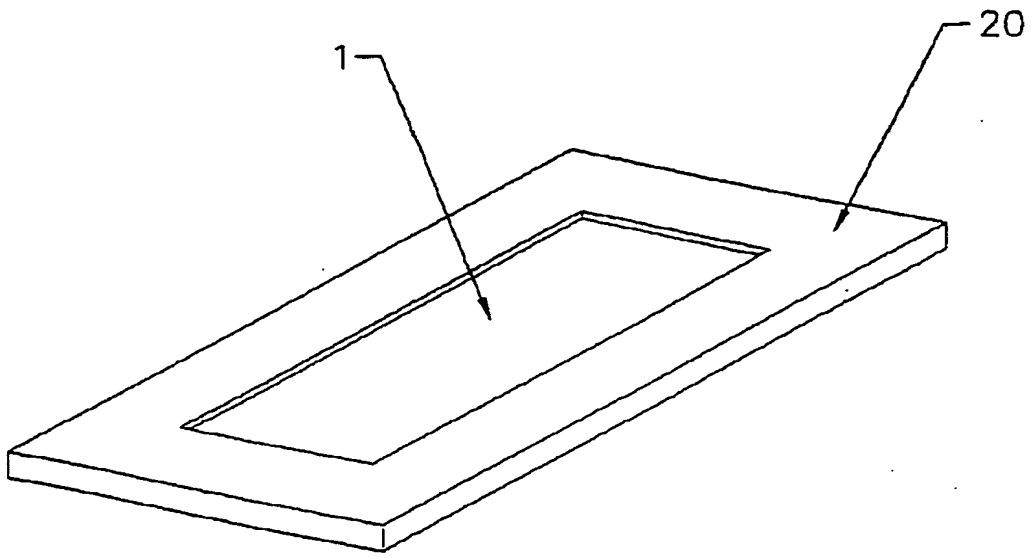


FIGURE 9

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 G01N33/487		International Application No. PCT/US 98/20575
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 G01N C12Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YOKOYAMA K ET AL: "AMPEROMETRIC GLUCOSE SENSOR USING SILICON OXIDE DEPOSITED GOLD ELECTRODES" ELECTROANALYSIS, vol. 3, no. 4/05, May 1991, pages 469-475, XP002041662 see the whole document	1-15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 9, no. 243 (P-392), 30 September 1985 & JP 60 095343 A (HIRATSUKA KAZUYA), 28 May 1985 see abstract	1-15
A	US 5 437 999 A (DIEBOLD ET AL.) 1 August 1995 cited in the application	1,7,11
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 January 1999		Date of mailing of the international search report 01/02/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl. Fax: (+31-70) 340-2018		Authorized officer Bosma, R

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 98/20575

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 43 00 499 A (KLEIN, KARL-DITTMAR, DR.) 14 July 1994 see the whole document	1,7,11
A	EP 0 470 290 A (SIEMENS AG) 12 February 1992	1,7,11
A	EP 0 592 805 A (AGENCY OF INDUSTRIAL SCIENCE & TECHNOLOGY, ET AL.) 20 April 1994 see the whole document	1,7,11
A	EP 0 351 891 A (MEDISENSE, INC.) 24 January 1990 cited in the application see the whole document	1,7,11
A	EP 0 710 835 A (TOYOTA JIDOSHA KK) 8 May 1996 see the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. No.

PCT/US 98/20575

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5437999 A	01-08-1995	CA 2183865 A	24-08-1995
		EP 0753051 A	15-01-1997
		JP 9509740 T	30-09-1997
		WO 9522597 A	24-08-1995
DE 4300499 A	14-07-1994	DE 4330517 A	09-03-1995
		DE 4422018 A	21-12-1995
EP 470290 A	12-02-1992	DE 59010549 D	28-11-1996
		DK 470290 T	01-04-1997
		JP 4233446 A	21-08-1992
		US 5746898 A	05-05-1998
EP 592805 A	20-04-1994	JP 2090591 C	18-09-1996
		JP 6094671 A	08-04-1994
		JP 8012169 B	07-02-1996
		JP 2071934 C	25-07-1996
		JP 6094670 A	08-04-1994
		JP 7104314 B	13-11-1995
		US 5503728 A	02-04-1996
		US 5704118 A	06-01-1998
EP 351891 A	24-01-1990	GB 2154003 A	29-08-1985
		AU 572138 B	05-05-1988
		AU 2775584 A	08-11-1984
		CA 1226036 A	25-08-1987
		DE 3485554 A	16-04-1992
		DE 3486221 D	04-11-1993
		DE 3486221 T	27-01-1994
		EP 0127958 A	12-12-1984
		EP 0351892 A	24-01-1990
		JP 9325127 A	16-12-1997
		JP 7072727 B	02-08-1995
		JP 60017344 A	29-01-1985
		US 5682884 A	04-11-1997
		US 5727548 A	17-03-1998
		US 5820551 A	13-10-1998
		AU 616169 B	24-10-1991
		AU 1239188 A	07-07-1988
		US 5509410 A	23-04-1996
		AU 569076 B	21-01-1988
		AU 2775384 A	08-11-1984
		AU 580257 B	12-01-1989
		AU 2775484 A	08-11-1984
		CA 1219040 A	10-03-1987
		CA 1223638 A	30-06-1987
		CA 1218704 A	03-03-1987
		CA 1220818 A	21-04-1987
		EP 0125867 A	21-11-1984
		EP 0125136 A	14-11-1984
		EP 0125137 A	14-11-1984
		EP 0125139 A	14-11-1984
		US 4758323 A	19-07-1988
		US 4711245 A	08-12-1987
EP 710835 A	08-05-1996	JP 8327590 A	13-12-1996
		EP 0710996 A	08-05-1996
		JP 8329969 A	13-12-1996

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 98/20575

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 710835 A		US 5712052 A	27-01-1998

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 ジョン エイチ プリースト
アメリカ合衆国 ワシントン州 98203
エヴェレット パナビュー ブールヴァード 2921

(72)発明者 デヴィッド エイ ハスカー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
95123 サン ノゼ エル トロ コート
6122

Fターム(参考) 2G045 BB29 BB47 BB51 DA31 FA34
FB01 FB05 FB15

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.